

14

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-128560

(P2003-128560A)

(43) 公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マ-ト (参考)

A 6 1 K 31/765

A 6 1 K 31/765

4 B 0 1 7

A 2 3 L 1/30

A 2 3 L 1/30

B 4 B 0 1 8

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

X 1 C 0 8 6

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/00

1 C 0 8 8

9/00

9/00

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-324361 (P2001-324361)

(71) 出願人 000004477

キッコーマン株式会社

千葉県野田市野田250番地

(22) 出願日 平成13年10月23日 (2001.10.23)

(72) 発明者 芳村 峰花

千葉県野田市野田250番地 キッコーマン  
株式会社内

(72) 発明者 斉藤 寛

千葉県野田市野田250番地 キッコーマン  
株式会社内

(72) 発明者 徳武 昌一

千葉県野田市野田250番地 キッコーマン  
株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液流動性改善剤

(57) 【要約】

【課題】 植物体にその存在が知られているプロアントシアニジンを含む有効成分とする血液流動性改善剤を提供する。

【解決手段】 プロアントシアニジン、特にブドウ種子から抽出したプロアントシアニジンを、公知の方法で錠剤、カプセル剤、液剤等の剤形とし、これを摂取することにより血流の改善を計る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】プロアントシアニジンを含む有効成分とする血液流動性改善剤。

【請求項2】プロアントシアニジンがブドウ果実の種子、果皮または搾汁粕より抽出して得られる抽出物である請求項1記載の血液流動性改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、プロアントシアニジンを含む有効成分とする血液改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】人体において血流循環は、酸素と栄養物の供給並びに炭酸ガスと他の代謝老廃物の除去という重要な役割を担っている。これらの機能は、組織細胞の活動と生存には一時も欠かせないものである。また、生体防御や免疫系の働きも、この血液循環に依存している。このように、血液循環は多くの重要な生態機能に関与しており、ヒトが健康を維持するためには、健全な血液循環が不可欠であることは古くから認識されていることである。また、毎日の食事等により摂取する食品が、心臓・血管系に与える影響についても多くの報告がなされている。

【0003】血液の流動性は、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病等の種々の要因によりバランスを失い、これが進行すると、血管内に血液が凝固した状態となる。その結果、血栓が形成され、症状が進行した場合には、著しい末梢血行障害が生じ、組織に異常をきたすこととなる。このことから、血液流動性の維持は健康に必須のものである。

【0004】血液の粘度上昇による流動性低下は種々の要因に支配されるが、その主なものとして、ヘマトクリット、血漿の組成と粘度、赤血球の変形能、赤血球の集合形成、血液凝固、赤血球や血小板の凝集などが挙げられる。これらの要因を変化させることにより、血管分岐部などでの血流改善、血管狭窄部位での圧力の軽減、脳血管などの末梢循環部位での血液の流動性の改善を達成できる可能性がある。

【0005】特に、体積の半分が細胞成分である血液が、液体のような動きをするには、赤血球の有する変形能に依存するところが多い。赤血球の変形能に関する定義は、必ずしも統一されてはいないが、赤血球の形状変化を生ずるときの抵抗、あるいは新たな形態をとるために赤血球が示す力学的適応であると理解されている（血液レオロジー最近の進歩、(株)メディカルレビュー社、14-56、1992年）。

【0006】この赤血球の変形能が血液流動性に与える影響は、血管が毛細血管である場合に、より直接的に重要である。毛細血管の管径は、組織によっても異なるが、平均5μm程度である。これに対し、赤血球（両凹円盤状）の径は、ヒトの場合約8μmあることから、赤

血球は変形しないと毛細血管を通過し得ない関係にあることが明らかである。したがって、赤血球の変形能は、毛細血管の血流速度や血流量を左右する最も重要な因子である。

【0007】赤血球の変形能を改善する作用を有する物質としてはペントキフィリンやサルボグレラートが知られており、これらを有効成分とする薬剤も臨床的に用いられている。これらのうちペントキフィリンは、赤血球の変形能を改善することにより微小循環領域での赤血球通過性を高めて血液の流動性を改善する薬剤である。

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、血液流動性を改善する薬剤あるいは飲食品を提供するところにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するためシリコン基板表面に毛細血管のモデルとなる溝を流路として血流を測定する方法（特許公開平11-228561）を用いて鋭意検討を重ねた結果、プロアントシアニジン、特にブドウ果実の種子、果皮または搾汁粕より抽出して得られるプロアントシアニジンが、血液流動性の改善に効果があることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、プロアントシアニジンを含む有効成分とする血液流動性改善剤である。また本発明は、ブドウ果実の種子、果皮または搾汁粕より抽出して得られる抽出物であるプロアントシアニジンを含む有効成分とする血液流動性改善剤である。

【0009】以下本発明を具体的に説明する。本発明で用いられるプロアントシアニジンとは各種の植物体中存在する縮合型タンニン、すなわちフラバン-3-オールまたはフラバン-3,4-ジオールを構成単位として縮合しない重合により結合した化合物群であって、これらは酸処理によってシアニジン、デルフィニジン、ペラルゴニン等のアントシアニジンを生成するところから、この名称が与えられているものである。したがって該プロアントシアニジンは上記構成単位の2量体、3量体、4量体さらには10量体以上の高分子のプロシアニジン、プロデルフィニジン、プロペラルゴニン等のプロアントシアニジン及びそれらの立体異性がすべて含まれる。

【0010】プロアントシアニジンを含む植物としては、たとえば、ブドウ、アズキ、トチ、マツ、カシ、ミチヤナギ、ヤマモモなどが挙げられ、これらの植物体から公知の方法で抽出して得ることができるが、特にブドウ果実の種子、果皮、または搾汁粕から抽出したプロアントシアニジンが好適である。

【0011】ブドウ種子から抽出したプロアントシアニジンは市販もされており、例えば「グラヴィノール」「グラヴィノールスーパー」（キッコーマン（株）製）が挙げられる。

【0012】本発明の血液流動性改善剤は、上記のようなプロアントシアニジンを含む有効成分とするもので、その

剤形は錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの固形剤、または注射剤などの液剤などいずれの形にも公知の方法により適宜調製することができる。これらの製剤には通常用いられている結合剤、崩壊剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、矯味剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、pH調製剤および賦形剤などを適宜使用してもよい。また、食品や食品素材に混ぜて間接的に服用することや、健康食品という形態で使用することも可能である。

【0013】本発明の血液流動性改善剤は、その種類、その剤型、また患者の年齢、体重、適応症状などによって異なるが、例えば注射剤の場合、プロアントシアニジンとして成人1日1回 0.25~250mg、好ましくは5~40mg程度、内服剤の場合は、成人1日数回、一回量約2.5~2500mg、好ましくは50~400mg程度投与するのがよい。また健康食品として摂取する場合、体重60kg・1日当り、50~400mgである。

【0014】この血流改善剤は、喫煙や高血圧症、高脂血症、糖尿病などに起因する血液流動性の異常に対する治療剤として用いられる他、その予防のために用いられる。この血流改善剤を服用、摂取することにより、血栓を形成する原因を取り除いたり、血栓の形成を防ぐことが期待できる。こうすることによって血液の流動性が向上するので、本発明は人の健康に寄与すること大なる発明とすることができる。

【0015】以下実験例により、本発明の効果を説明する。

#### 実験例1

##### 1. パネル

健康成人10名（男性7名、女性3名、年齢22~59歳）のパネルに、プロアントシアニジン含有カプセル \*

\*（キッコーマン（株）製「ヴィノパワー」、プロアントシアニジン200mg分）を、水道水（約150ml）にて飲用させた。なお、試験実施にあたり、赤ワイン、緑茶、ポリフェノール入り食品、大量のビタミンC及びビタミンE入り食品、大豆関連製品などの多量の摂取による影響や過度の飲酒による影響を排除した。

##### 【0016】2. 採血

採血はヘパリン含有真空採血管を用い、飲用前、及び飲用2時間後に各5mlずつ行なった。

##### 10 【0017】3. 測定

採取した血液は、細胞マイクロロジー測定装置（MC-FAN、日立原町電子工業（株）製）を用い菊池らの方法（Microvasc. Res., 44, 226-240, 1992）にしたがって実施した。すなわち、ヘパリン採血した全血をマイクロチャンネルアレイ（Bloody 6-7、流路幅7μm、日立原町電子工業株式会社）を用いて、20cm水柱差で流し、生理食塩水100μlのマイクロチャンネルアレイ通過時間を12秒としたときの血液100μlの通過時間を求めた。

##### 20 【0018】4. 結果

これらの結果を表1に示す。なお血液通過時間は式1により、改善率は式2により求めた。

##### 式1

血液通過時間 = 血液100μl通過時間 × 12秒 / 生理食塩水100μl通過時間

##### 式2

改善率(%) = { (飲用前の通過時間 - 飲用後の通過時間) / 飲用前の通過時間 } × 100

##### 【0019】

##### 30 【表1】血液通過時間（秒/100μl）及び改善率（%）

パネル	血液通過時間（秒/100μl）		改善率（%）	水による改善率（%）
	飲用前	飲用後		
1	11.73	50.27	20.48	8.37
2	44.34	39.82	12.45	6.21
3	50.47	52.74	-4.50	-6.56
4	50.72	47.00	7.53	1.73
5	50.39	39.76	23.34	4.92
6	52.63	43.22	17.95	2.87
7	53.33	52.77	1.07	-2.82
8	59.03	43.36	26.55	1.45
9	51.33	47.63	22.57	-4.61
10	110.33	45.43	59.05	12.34
平均	57.64	46.00	14.75(%)	-0.38(%)

##### 【0020】5. 評価

測定を行ったパネル10名のうち、2名において全血通

過時間が延長していたが、残り8名は通過時間の改善が認められた。特に飲用前の全血通過時間が他のパネルよ

りも遅いパネル10において顕著な改善作用が認められた。プロアントシアニジン飲用前の血液通過時間57.6秒に対し、飲用後では46.0秒と血液が流れ易くなっており、血流改善効果が認められた。また、水を飲用した場合と比較して有意な改善が認められ、プロアントシアニジン自身が血流改善作用を有することが認められた。

#### 【0021】実験例2

##### 1. パネル

実験パネルは健康成人10名（男性9名、女性1名、年齢25～48歳）であり、これらのパネルにプロアントシアニジン含有カプセル（キッコーマン（株）製「グラヴィノールスーパー」、プロアントシアニジンとして約200mg含有）を昼食時に1週間飲用させた。なお、試験実施にあたり、赤ワイン、緑茶、ポリフェノール入り食品、大量のビタミンC及びビタミンE入り食品、大\*

\* 豆関連製品などの多量の摂取による影響や過度の飲酒による影響を排除した。

##### 【0022】2. 採血

採血はヘパリン含有テルモ真空採血管を用い、飲用開始当日の飲用前、飲用7日後の計2回、朝食摂取後約4時間経過した時点（午前11時前後）で各5mlずつ行なった。採血後、真空採血管中の血液5mlにヘパリンを0.25ml添加した。

##### 【0023】3. 測定

測定は上記実験例1記載の方法と全く同様に行なった。

##### 【0024】4. 結果

これらの結果を表2に示す。なお血液通過時間は上述の式1により、改善率は上述の式2により求めた。

##### 【0025】

【表2】血液通過時間（秒/100 $\mu$ l）及び改善率（%）

パネル	血液通過時間 (秒/100 $\mu$ l)		改善率 (%)
	飲用前	飲用後	
1	40.05	39.43	1.55
2	46.79	46.55	0.51
3	47.27	44.12	6.55
4	48.73	52.69	8.12
5	54.30	39.58	4.55
6	56.42	64.33	-14.31
7	61.18	61.77	36.30
8	68.90	50.38	26.88
9	72.72	50.26	30.88
10	89.32	55.47	38.34
平均	58.39	49.46	12.23

##### 【0026】5. 評価

プロアントシアニジンを1週間飲用することにより血流が改善する傾向が認められた。特に飲用前の血流が悪い人（60秒以上）に対する改善作用は顕著なものであった。また、血流測定時の血液の流れを観察したところ、飲用後では血小板の凝集が減少している様子が認められた。よって、プロアントシアニジンは赤血球変形能の改善作用や血小板凝集抑制作用により血流を改善する可能性が示された。

##### 【0027】実施例1 錠剤

以下の配合で、通常の方法で錠剤を調整した。

ブドウ種子抽出物 125.0mg

（プロアントシアニジン40%含有）

水飴 100.0mg

セルロース 12.5mg

デキストリン 6.5mg

グリセリン脂肪酸エステル 6.0mg

合計 250.0mg

##### 【0028】実施例2 カプセル剤

以下の配合で、カプセル剤を調整した。

ブドウ種子抽出物 125.0mg

（プロアントシアニジン90%含有）

サフラワー油 90.0mg

ミツロウ 17.5mg

グリセリン脂肪酸エステル 17.5mg

合計 250.0mg

被包材としてゼラチン、グリセリンを使用。

##### 【0029】

【発明の効果】本発明によれば、プロアントシアニジン

は、血液の流れを改善する効果を有することから、血流 \* に摂取することにより、血栓の形成などを予防すること  
改善剤として用いることができる。この化合物を日常的\* ができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F 1	ターム (参考)
// A 2 3 L 2/38		A 2 3 L 2/38	C
2/52		2/30	F

F ターム (参考) 4B017 LC03 LG01 LP01  
4B018 MD52 ME04 MF01  
4C086 AA01 FA02 MA01 MA04 ZA36  
ZA51  
4C088 AB56 AC04 BA08 BA14 BA37  
CA03 NA14 ZA36 ZA51

**THIS PAGE, BLANK (USPTO)**